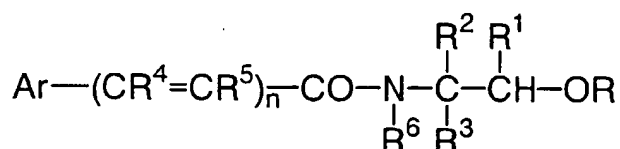




<p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/166, 31/16, 31/216, 31/222, 31/381, 31/415, 31/4402, 31/4406, A61P 9/00, 1/00, 7/00 // C07C 233/44, 233/65, 233/66, 233/69, 233/76, 233/83, 237/222, 237/30, 255/29, C07D 213/81, 213/82</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/64430</p> <p>(43) 国際公開日 2000年11月2日(02.11.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02471</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月14日(14.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/116222 1999年4月23日(23.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 池田和仁(IKEDA, Kazuhito)[JP/JP] 〒658-0053 兵庫県神戸市東灘区住吉宮町5丁目7-5-404 Hyogo, (JP) 龍野 徹(TATSUNO, Tohru)[JP/JP] 〒651-2401 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡613-22 Hyogo, (JP) 中山智加男(NAKAYAMA, Chikao)[JP/JP] 〒669-1323 兵庫県三田市あかしあ台3丁目27-2-6-104 Hyogo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: APOPTOSIS INHIBITORS</p> <p>(54)発明の名称 アポトーシス阻害剤</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> $\text{Ar}-(\text{CR}^4=\text{CR}^5)_n-\text{CO}-\text{N}-\underset{\text{R}^6}{\overset{\text{R}^2}{\text{C}}}-\underset{\text{R}^3}{\overset{\text{R}^1}{\text{CH}}}-\text{OR} \quad (I)$ </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Apoptosis inhibitors containing compounds represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein Ar represents phenyl, an aromatic heterocycle, etc.; n is an integer of 0, 1 or 2; R represents hydrogen or a modifier; R¹ represents hydrogen, alkyl, etc., and R² and R³ represent each alkyl, etc., or R² may be bonded to R¹ or R³ to form an optionally substituted cycloalkane ring together with the carbon atom(s) to which they are bonded; R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, alkyl, etc.; and R⁶ represents hydrogen, hydroxy or alkyl.</p>		

(57)要約

下記式で表される化合物又は薬学上許容されるその塩を含有するアポトーシス阻害剤。



式中、Arはフェニル基、芳香族複素環基などを表す。

nは整数0、1又は2を表す。

Rは水素原子又は修飾基を表す。

R¹は水素原子、アルキル基などを表し、R²およびR³はアルキル基などを表すか、R²はR¹もしくはR³と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換基を有していてもよい。

R⁴およびR⁵は水素原子、アルキル基などを表す。

R⁶は、水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CJ	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

アポトーシス阻害剤

5 技術分野

本発明は、アポトーシスの亢進が関係する疾患の治療剤として有用なアポトーシス阻害剤に関する。

背景技術

10 N-ｔ-ブチル-ベンズアミド、N-ｔ-ブチル-4-ブロモベンズアミド、N-ｔ-ブチル-4-ニトロベンズアミド等が、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病等の神経変性疾患の治療剤として有用であることが知られている（WO 95/28153、WO 96/31462）。

15 N-ｔ-ブチル-3-クロロ-2-ピリジンカルボキサミドおよびN-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-6-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド等が、除草剤として有用であることが知られている（特開昭 48-26918、特開昭 60-72803、特開昭 61-151174）。

20 N-ｔ-ブチル-4-フルオロベンズアミド、N-ｔ-ブチル-2-フルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2，4，5-トリフルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2，5-ジフルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2-フルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2-フルオロ-6-ヨードベンズアミド、N-
25 （2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2，6-ジフルオロベンズアミド、N-（2-ヒドロキシ-1，1-ジメチルエチル）-2-クロロ-4-フルオロ

ベンズアミド等の化合物が、合成中間体等として製造されたことが知られている (EP 511073、WO 89/06649、J. Org. Chem., 52, 713(1987)、J. Org. Chem., 53, 345(1988)、EP 538231、US 3985889 等)。

5 アポトーシス阻害作用を有する物質としては、例えばカルパイン阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、抗酸化剤、成長因子、神経栄養因子などが知られている (Science, 267, 1456-1462 (1995)、Biotherapy, 11, 836-844 (1997))。

10 アポトーシスは、細胞質の凝縮による細胞容積の減少、核クロマチンの凝縮断片化による核の崩壊、細胞膜に被われた細胞体断片 (アポトーシス小体) の形成などの形態学的特徴を示す細胞死の一形態であり、個体発生時の形態形成、正常な組織の構造維持、不要な細胞の除去などの多くの生命現象に不可欠な役割を果たしている。従って、アポトーシスに異常がおこれば疾患が惹起されるのは必然であり、実際、多くの疾患の病理学的細胞死にもアポトーシスが関与していることが明らかになりつつある。アポトーシスの異常な亢進または抑制によって、
15 種々の病態や疾患が発症しうる。

20 次のような疾患にはアポトーシスの亢進が関係することが知られている (Science, 267, 1456-1462 (1995)、Biotherapy, 11, 836-844 (1997)、医学のあゆみ 187, 463-538 (1998))。例えば、ウイルス感染によりアポトーシスが亢進して発症する典型例として AIDS (エイズ、acquired immunodeficiency syndrome) があり、HIV 感染により CD4⁺T 細胞のアポトーシスが誘発される。また、骨髓異形成症候群、再生不良性貧血等の血液疾患においては、アポトーシス亢進により血球細胞が減少している可能性が考えられてる。多発性硬化症等の自己免疫疾患では、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) によるアポトーシスの誘発が病態に関与している。
25 虚血後再灌流障害、心筋梗塞、心筋症等の虚血性疾患および循環器疾患でも心筋細胞のアポトーシスが病態に関与していると考えられている。劇症肝炎、アル

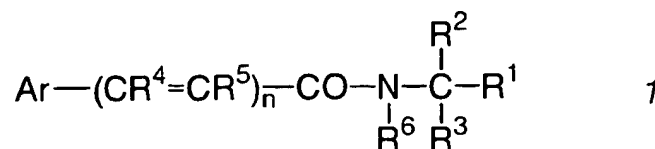
コール性肝炎等の肝疾患においては典型的なアポトーシスによる肝細胞死が見られ、肝機能障害が起こる。また、膵β細胞のアポトーシスにより糖尿病が発症することが知られている。糖尿病患者では、血管内皮の傷害が起こり、腎症などの微小血管障害や閉塞性動脈硬化症などの合併症を招くことが多いが、高血糖による血管内皮細胞死がアポトーシスによるものであることがわかっている。メサンギウム増殖性腎炎等の腎疾患の発症や進行にアポトーシスの関与が考えられている。肺線維症等の肺疾患の病態形成には気管支および肺胞の上皮細胞のアポトーシスが関与していることが示唆されている。動脈硬化症は細胞の移動・増殖・死が混在する複合病変であるが、高脂血症に伴う動脈硬化病変においては、マクロファージ由来泡沫化細胞のアポトーシスが見られる。動脈硬化の危険因子として高脂血症や喫煙などの酸化ストレスが知られているが、このような状態で産生される酸化変性リポ蛋白がマクロファージ由来泡沫化細胞のアポトーシスを誘導することがわかっており、病変との関連が考えられる。

15 発明の開示

本発明は、アポトーシス阻害剤を提供しようとするものである。特にアポトーシスの亢進が関係する疾患の治療剤を提供するものである。

本発明は以下の〔1〕～〔5〕の発明に関する。

20 〔1〕式1：



〔式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す。nは整数0、1又は2を表す。

R¹は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置

換されてもよいアルキニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルカノイルまたはシアノを表す。 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基を表す。又は、 R^2 は R^1 もしくは R^3 と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換

5 基を有していてもよい。

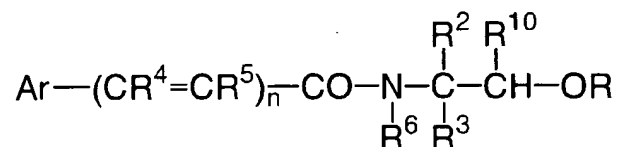
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。

R^6 は、水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有するアポトーシス阻害剤。

10

[2] 式：



(式中、Rは水素原子又は修飾基を表し、 R^{10} は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。Ar、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびnは前記のとおり

15 である)

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有するアポトーシス阻害剤。

[3] 下記いずれかの化合物又はその薬学上許容される塩を含有するアポトーシス阻害剤。

- 20
- ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-ブロモベンズアミド
 - ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアミド
 - ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-シアノベンズアミド
 - ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド
 - ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-メタンスルフォニルアミノベンズアミド

- ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-フェニルベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-クロロベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-ブロモベンズアミド
- 5 ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-シアノベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-ニトロベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-6-クロロニコチンアミド
- 10 ・ N-*t*-ブチル-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド
- ・ N-*t*-ブチル-4-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド
- ・ N-*t*-ブチル-3-フルオロ-4-クロロベンズアミド
- ・ N-*t*-ブチル-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- 15 ミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4, 5-トリフルオロベンズアミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-クロロ-3-ピリダジンカルボキサミド
- 20
- ・ N-*t*-ブチル-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-*t*-ブチル-1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- 25 ・ N-*t*-ブチル-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1-オキシド-5-クロ

ロー 2-ピリジンカルボキサミド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -6-クロロ-3-ピリダジン
カルボキサミド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -3-フルオロ-2-ピリジン
5 カルボキサミド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -5-フルオロ-2-ピリジン
カルボキサミド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -6-クロロニコチンアミド

・ N-t-ブチル-ピラジンカルボキサミド

10

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -ピラジンカルボキサミド

・ N-t-ブチル-4-ピリダジンカルボキサミド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -4-ピリダジンカルボキサミ
ド

15 ・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2-ピリミジンカルボキサミ
ド

・ N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -4-ブロモ-2-ピリミジン
カルボキサミド

・ N- (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズア
20 ミド

・ N- (2-プロピオニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド

・ N- (2-ブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベ
ンズアミド

25 ・ N- (2-イソブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド

- ・ N- (2-バレルイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベン
ズアミド
- 5 ・ N- (2-イソバレルイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド
- ・ N- (2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベ
ンズアミド
- ・ N- (2-ラウロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベ
ンズアミド
- 10 ・ N- (2-ミリストイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド
- ・ N- (2-パルミトイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド
- ・ N- (2-ステアロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ
15 ベンズアミド
- ・ N- (2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベ
ンズアミド
- ・ N- (2- (2-カルボキシベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) -
2, 4-ジフルオロベンズアミド
- 20 ・ N- (2- (2-アミノベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-
ジフルオロベンズアミド
- ・ N- (2- (2-ヒドロキシベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) -
2, 4-ジフルオロベンズアミド
- 25 ・ N- (2- (3-カルボキシプロパノイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) -
2, 4-ジフルオロベンズアミド

- ・ N- (2-グリシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベン
ズアミド
- ・ N- (2-β-アラニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド
- 5 ・ N- (2-メトキシカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフ
ルオロベンズアミド
- ・ N- (2-t-ブトキシカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-
ジフルオロベンズアミド
- ・ N- (2-アミノカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフル
10 オロベンズアミド
- ・ N- (2-ホスホノオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベン
ズアミド
- ・ N- (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピリジンカ
ルボキサミド
- 15 ・ N- (2-プロピオニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピ
リジンカルボキサミド
- ・ N- (2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピリ
ジンカルボキサミド
- 20 ・ N- (2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピリ
ジンカルボキサミド
- ・ N- (2-パルミトイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピ
リジンカルボキサミド
- ・ N- (2- (3-カルボキシプロピオニルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) -
25 5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N- (2-グリシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピ

リジンカルボキサミド

・N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-1-オキシド-

2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1-オキシド-2-ピ

5 リジンカルボキサミド

[4] アポトーシスの亢進が関係する疾患の治療剤である上記[1]、[2]又は[3]記載のアポトーシス阻害剤。

10 [5] アポトーシスの亢進が関係する疾患がウイルス感染症、骨髄異形成症候群、血液疾患、自己免疫疾患、虚血性疾患、循環器疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患または動脈硬化症である上記[4]記載のアポトーシス阻害剤。

さらに、本発明は以下の[6]～[11]の態様を包含する。

15 [6] nが0である[1]～[5]のいずれか記載の阻害剤。

[7] 置換フェニルまたは置換芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基又はアルキル置換カルバモイル基であり、置換アルキル基、および置換シクロアルカン環における置換基が、シクロアルキル基、アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシアルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、4-アルキルピペラジノ基又はモルホリノ基である[1]～[6]のいずれか記載の阻害剤。

20

25

[8] A r がフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基又は5-ピリミジニル基（但し、これらの基A r は
5 1 から 3 個のハロゲン原子で置換されてもよく、2-ピリジル基、3-ピリジル基および4-ピリジル基の窒素原子は酸化されてもよい）である [1] ~ [6] のいずれか記載の阻害剤。

[9] A r が 2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル
10 基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-ブロモフェニル基、2-フルオロ-4-ヨードフェニル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、2-クロロ-5-ピリジル基、1-オキシド-2-ピリジル基、1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジル基、1-オキシド-5-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-3-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-2-クロロ-5-ピリジル基又は6-クロロ-3-ピリダジニル基である [1] ~ [6] のいずれか記載の阻害剤。

20 [1 0] R¹ が水素原子である [1] ~ [9] のいずれか記載の阻害剤。

[1 1] R⁶ が水素原子である [1] ~ [1 0] のいずれか記載の阻害剤。

本発明のアポトーシス阻害剤は、例えば、A I D S 等のウイルス感染症、骨髓異形成症候群、再生不良性貧血等の血液疾患、多発性硬化症等の自己免疫疾患、
25 虚血後再灌流障害、心筋梗塞、心筋症等の虚血性疾患および循環器疾患、劇症肝炎、アルコール性肝炎等の肝疾患、糖尿病およびその合併症、メサングウム増殖

性腎炎等の腎疾患、肺線維症等の肺疾患、動脈硬化症などの治療剤として有用である。

本発明において、「修飾基」とは生体内で脱離して遊離水酸基を与える基を意味する。「修飾基」の代表的な例としてはアシル基、置換基を有していてもよいホスホノ基および置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアロイル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数20以下のアルカノイル基が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、2-メチルブチリル、ヘキサノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等の炭素原子数10以下の基が挙げられる。

置換アルカノイル基、置換アロイル基の「置換基」としては、例えばアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、カルバモ

イル基等が挙げられる。

置換アルコキシカルボニル基の「置換基」としてはアルキル基、アリールアルキル基、アリール基等が挙げられる。

- 5 置換アミノカルボニル基の「置換基」としてはアルキル基、アリールアルキル基およびアリール基が挙げられる。

ジアルキルアミノ基においては、アミノ基に置換する 2 個のアルキルが互いに、又は酸素原子を介して結合して、アミノ窒素原子と一緒になって例えばピペ
10 リジル、ピロリジル、モルホルル等の五または六員飽和複素環を形成してもよい。

好ましいアシル基としては、アルカノイル基、置換アルカノイル基（例えばア
ミノアルカノイル基、カルボキシアルカノイル基）、アロイル基、置換されても
15 よいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基等が挙げら
れる。

アシル基の具体的な例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリ
ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、2-メチルブチリ
20 ル、ヘキサノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、
3-アミノプロピオニル、3-ジメチルアミノプロピオニル、2-ジメチルアミ
ノブチリル、3-ジメチルアミノブチリル、4-ジメチルアミノブチリル、5-
ジメチルアミノバレリル、エチルアミノアセチル、ジエチルアミノアセチル、プ
ロピルアミノアセチル、(1-ピロリジル)アセチル、(1-ピペリジル)アセ
25 チル、モルホリノアセチル、 α -アミノ酸のアシル基（例えばグリシル、アラニ
ル、フェニルアラニル、アルギニル、リシル、 α -アスパルチル、 β -アスパル

チル、 α -グルタミル、 γ -グルタミル、メチルアミノアセチル、ジメチルアミノアセチル、2-ジメチルアミノプロピオニル、2-ジメチルアミノ-2-メチルプロピオニル等)、カルボキシアセチル、2-カルボキシプロピオニル、3-カルボキシプロピオニル、2-カルボキシブチリル、3-カルボキシブチリル、
5 4-カルボキシブチリル、2-カルボキシ-2-メチルプロピオニル、グリコロイル、ラクトイル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、2-ヒドロキシベンゾイル、2-アミノベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシ
10 カルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等が挙げられる。

15 置換ホスホノ基の「置換基」としてはアルキル基、アリールアルキル基、アリール基等が挙げられる。置換基を有していてもよいホスホノ基の具体的な例としては、ホスホノ、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基の「置換基」がアルカ
20 ノイル基上に存在する場合、そのような置換基および置換アルカノイル基としては前記と同様の例を挙げることができる。また、アルカノイルオキシメチル基の「メチル」部分にアルキル基などの置換基を有していてもよい。

「アリール基」としては、例えばフェニル、トリル、ナフトイル等の炭素原子
25 数10以下の基が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される 1～3 個の複素原子を含む五員又は六員芳香族複素環基等が挙げられる。ここで、環を構成する窒素原子又は硫黄原子は酸化されてもよい。五員芳香族複素環基としては、例えばピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される 1 又は 2 個の複素原子を含む五員芳香族複素環基が挙げられる。六員芳香族複素環基としては、窒素原子を 1～3 個を含む六員芳香族複素環基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、1-オキシドーピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。

置換フェニル基、置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基等が挙げられ、それらが独立して 1 又は 2 以上置換していてもよい。

置換フェニル基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン置換アルキル基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基が挙げられる。さらに好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル等の電子吸引性の置換基が挙げられ、さらに好ましくは、ハロゲン原子が挙げられ、

特に好ましくは、フッ素原子が挙げられる。

置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基が挙げられ、特に好ましくは、ハロゲン原子が挙げられる。

10 置換フェニルにおいて、その置換基の数は、例えば1、2又は3が挙げられ、好ましくは1又は2が挙げられ、さらに好ましくは2が挙げられる。その置換基の好ましい置換位置としては4位が挙げられ、複数の置換基を有する場合には、2、4位が挙げられる。置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基において、その置換基の数は、例えば1、2又は3が挙げ
15 られ、好ましくは1又は2が挙げられ、さらに好ましくは1が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数6以下のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2-メチルプロピル、ペンチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、
20 3-メチルペンチル等が挙げられる。

アルキル基が他の基の一部である場合、すなわち、例えばハロゲン置換アルキル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基などにおけるアルキル部分としても、上記と同様の
25 アルキル基を例示することができる。なお、本明細書で説明するその他の基が更に他の基の一部である場合も同様である。

「アルコキシ基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数 6 以下のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、ペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、3-メチルペントキシ等が挙げられる。

「アルコシアルコキシ基」とは、アルコキシで置換されたアルコキシ基を意味する。「アルコシカルボニル基」とは、アルコキシで置換されたカルボニル基を意味する。

10

「ハロゲン置換アルキル基」および「ハロゲン置換アルコキシ基」とは、それぞれ 1 又は複数のハロゲン原子が置換したアルキルおよびアルコキシを意味し、好ましい例としては、それぞれ例えばトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

15

「アルキル置換カルバモイル基」とはモノアルキルカルバモイル基およびジアルキルカルバモイル基を含み、そのアルキル部分としては前記アルキル基のような例を挙げることができる。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、特に好ましくはフッ素原子が挙げられる。

「シクロアルカン環」としては、例えば炭素原子数 3 ~ 8 個のシクロアルカン環が挙げられ、具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

置換アルキルおよび置換シクロアルカン環における「置換基」としては、例えばシクロアルキル、アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられ、さらに、フェニル、トリルなどのアリール基並びにピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、4-アルキルピペラジノ、モルホリノ等の複素環基が挙げられ、これらの置換基は独立して1又は2以上存在していてもよい。

シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素原子数8以下のシクロアルキル基が挙げられる。

前記式における R^2 および R^3 としては、好ましくは置換されてもよいアルキル基が挙げられ、さらに好ましくはアルキル基が挙げられ、特に好ましくはメチルおよびエチルが挙げられる。

前記式における R^1 および R^6 としては、好ましくは水素原子が挙げられる。

前記式における n としては、好ましくは0又は1が挙げられ、特に好ましくは0が挙げられる。

前記式1で表される化合物が塩基性基又は酸性基を有する場合は、常法に従って酸又は塩基との塩とすることができる。

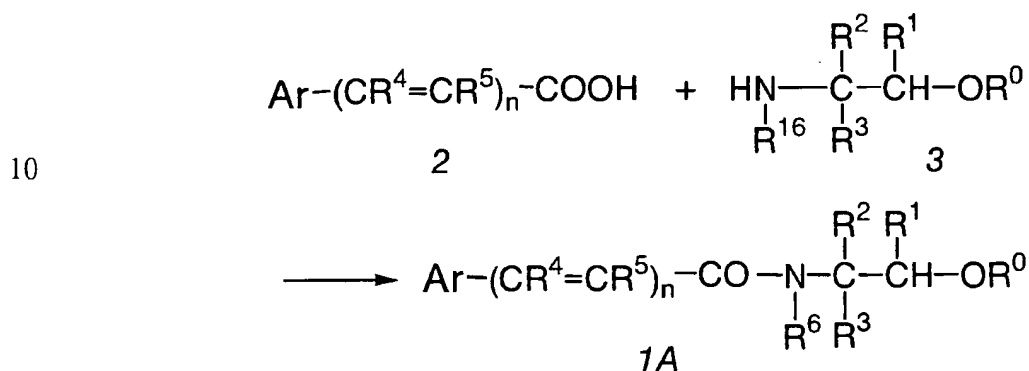
薬学上許容される酸との塩としては無機酸もしくは有機酸との付加塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸等が挙げられる。

薬学上許容される塩基との塩としては無機塩基もしくは有機塩基との付加塩が挙げられる。無機塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水

酸化カルシウム等が挙げられる。有機塩基としては、例えばアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸等が挙げられる。

また、式 1 で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、水和物等の溶媒
5 和物であってもよく、互変異性体、幾何異性体あるいは立体異性体が存在する場
合は、これらの各異性体の混合物や単離されたものであってもよい。

前記式 1 で表される化合物は、国際出願 PCT/JP98/04782号明細書（WO 99/21543号公報）記載の方法に従って、以下のようにして製造することができる。



[式中、 R^0 は水素原子又は脱離基を表す。 R^{16} は前記 R^6 と同じ意味を表すか、又は保護された水酸基を表す。 Ar 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記と同義である。 R^0 における脱離基とは、上記反応における「保護基」を意味するか又は前記 R におけると同じ「修飾基」を意味する。]

すなわち、式 2 の化合物を、必要ならば保護基でアミノ基を保護し、式 3 の化合物と縮合させることにより式 1 A の化合物を製造することができる。式 1 A において R⁰ が水素原子又は「修飾基」である化合物は前記式 1 の化合物に対応する。

20 R¹⁶ が保護された水酸基である場合および R⁰ が「保護基」である場合は、常法に従って保護基を除去することにより R⁰ が水素原子である式 1 A の化合物を製造することができる。

R^0 における保護基としては有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いることができ、保護基の導入および除去は常法に従って行うことができる（例えば“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991, 10-142 頁参照）。

R^{16} における水酸基の保護基としては、有機合成化学の分野で通常使用される保護基が挙げられる（例えば“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991, 10-142 頁参照）。具体的には、例えばトリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等の置換シリル基、*t*-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル等の置換されてもよいメチル基等が挙げられる。好適には、*t*-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル等を挙げることができる。

式2の化合物と式3の化合物との縮合反応は、ペプチド化学における公知の方法（例えば「ペプチド合成の基礎と実験」泉屋信夫ら、丸善 参照）に従って行うことができる。例えば、C端活性化法（酸ハロゲン化物法、酸アジド法、混合酸無水物法、活性エステル法、対称酸無水物等）、カップリング試薬を用いる方法（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等を用いる方法）、N端活性化法（イソシアナート法、ホスファゾ法、亜リン酸エステル法等）等が挙げられる。

酸ハロゲン化物法としては、例えば、式2の化合物を常法に従って酸ハロゲン化物に変換し、続いてジクロロメタン等の不活性溶媒中で塩基の存在下、0℃～

室温で、式 5 の化合物と縮合することで実施できる。塩基としては、例えばトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

カップリング試薬を用いる方法としては、例えば、式 2 の化合物と式 3 の化合物を、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の不活性溶媒中で、N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC 塩酸塩) 等のカップリング試剤の存在下、必要に応じて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を共存させて、0℃～室温で、縮合させることで実施できる。Ar が置換されてもよいピリジル基の場合、式 4 の化合物と式 5 の化合物を縮合させた後、適当な酸化剤を用いて酸化することによって N-オキシド化合物を製造することができる。例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等の溶媒中、過酸化水素水等の酸化剤を用い室温～還流温度で酸化することができる。

R¹⁶ が保護された水酸基である場合は、その水酸基の保護基を常法に従って脱保護を行うことができる。保護基が t-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル等である場合は、水素化分解又は酸触媒を用いた加水分解によって脱保護することができる。

また、前記式 1 において R が「修飾基」である化合物は、有機合成化学の分野における通常の方法に従って、前記式 1 において R が水素原子である化合物を修飾することによって製造することができる。例えば、R が水素原子である化合物を、必要ならば活性官能基を適当な保護基で保護した後、常法に従ってアシル化することにより R がアシル基である化合物を製造することができる。R が置換基を有していてもよいホスホノ基または置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基である化合物も、有機合成化学の分野における通常の方法に従って

製造することができる。さらに、前記式 3 において R^0 が「修飾基」である原料化合物も、同様にして、 R^0 が水素原子である化合物を修飾することにより製造することができる。

- 5 以上のようにして得られる化合物は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等又は
10 これらの混合溶媒等が挙げられる。

- 本発明のアポトーシス阻害剤は、経口的または非経口的（筋肉内又は静脈内への注射、坐剤の形態で直腸投与、外用剤として皮膚への塗布、点眼等）に投与することができる。例えば、経口的に投与する場合は、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の型にすることができ、注射剤として投与する場合は、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にすることができる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し 1 日あたり 1～
15 1000 mg の範囲、好ましくは 10～500 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には 0.1～500 mg の範囲、好ましくは 3～100 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。

25 実施例

以下に、実施例及び製造例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発

明の範囲を限定するものではない。

アルビノ（白子）ラットに白色光を連続的に一定時間照射することによって、網膜外顆粒細胞が変性脱落することが知られている（L. M. Rapp et al., New York: Plenum, 135(1980)）。この網膜外顆粒細胞の変性脱落にアポトーシスが関与していることが知られている。具体的には下記の試験により、本発明の有効性が示される。

試験例 1

10 白色光連続照射による網膜機能障害に対する保護効果

Wistar系雄性ラット（日本チャールズ・リバー）を6週令で購入し、明暗サイクル（8:00～20:00明期）で1週間飼育後、白色光連続照射障害装置内にて2日間飼育した。白色光連続照射障害装置とは、内面が全て鏡張りの縦 1020mm、横 425mm、高さ 520mmの亚克力板で作製した蓋付きの飼育箱である。同装置内の上部から白色蛍光灯で24時間連続で照射を行った。このとき装置内の平均照度は 174.2 foot candleである。2日間の飼育後、ラットを暗室内に入れて4時間以上暗順応させた。ラットをケタミンーキシラジン麻酔下で脳固定装置に固定し、散瞳薬を点眼投与し、電極を角膜、前額中央および耳たぶ下部に装着して、一定の強度の光刺激に対するERG（electroretinogram）の反応を測定した。網膜外顆粒細胞（光受容細胞）に由来するERGのa波の振幅により網膜の障害の程度を評価した。被験物質は障害装置内に入れる直前（10:00）並びに13:00、16:00、19:00およびその翌日の同時刻に点眼投与し、保護効果を評価した。

前述の実験法にて、ラット5匹を用いて、本発明の化合物を0～5%のTween 80を含む0.5%メチルセルロース（MC）溶液に溶解し、1回につき50μlずつ両眼に点眼投与した。同様にMC投与群は0.5%MC溶液を点眼投与し、正常

対照群は通常の 1 2 時間明暗サイクルで飼育したラットを用いた。網膜の障害に対する保護の割合を % protectionとして表し、結果を表 1 に示した。

$$\% \text{ protection} = (a - c) \div (b - c) \times 100$$

a : 被験化合物投与群の a 波の振幅

5 b : 正常対照群の a 波の振幅

c : MC 投与群の a 波の振幅

表 1

10	化合物	濃度	% protection (Mean ± S.E.M.)	例数
	溶媒のみ		0.0 ± 3.5	5
	製造例 1	2 mg/ml	2.7 ± 5.8	5
15	製造例 1	4 mg/ml	13.2 ± 8.1	5
	製造例 1	15 mg/ml	38.3 ± 4.7 **	5

**溶媒のみ群に比べて有意差あり (P<0.01, Dunnettの検定)

20 試験例 2

白色光連続照射による網膜外顆粒細胞アポトーシスの抑制作用

試験例 1 の実験で、ERG 測定後、ラットを麻酔下で断頭して眼球を摘出した。眼球を 10 %ホルマリン固定の後、網膜組織のパラフィン切片 (厚さ4μm) を作製した。組織切片を脱ワックス後、TUNNEL法に基づくアポトーシス検出
 25 キット (In Situ細胞死検出キット、POD : ペーリンガー・マンハイム、Cat. No. 1684817) を用いて蛍光によりアポトーシス陽性細胞を検出した。一眼につき網膜の 6 つの部位でTUNNEL陽性細胞数を数え、単位面積当たりの陽性細胞数の

平均値を求めた。

結果を表 2 に示した。正常動物ではアポトーシス陽性細胞は検出されなかったが、白色光連続照射によりアポトーシス陽性細胞数の著明な増加が見られ（溶媒のみ投与群）、製造例 1 の化合物投与により、用量依存的にアポトーシス陽性細胞数の低下が認められた。

表 2

10	化合物	濃度	アポトーシス陽性細胞数/mm ² (各群 2 例の値を列記)	
	溶媒のみ		6 8 8 6,	4 1 0 9
	製造例 1	2 mg/ml	6 3 0 2,	3 4 7 4
	製造例 1	4 mg/ml	5 0 5 6,	1 6 5 7
15	製造例 1	1 5 mg/ml	1 1 5 2,	9 0 2
	正常動物		0,	0

試験例 3

20 白色光連続照射による網膜外顆粒細胞アポトーシスの抑制作用

N-tert-ブチル-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド（製造例 50 の化合物）についても、試験例 2 と同様な試験を実施した。一眼につき網膜の 6 つの部位でTUNNEL陽性細胞数を数え、単位面積当たりの陽性細胞数の平均値を求めた。

結果を表 3 に示した。製造例 50 の化合物投与により用量依存的にアポトーシス陽性細胞数の低下が認められた。

表 3

	化合物	濃度	アポトーシス陽性細胞数/mm ² (Mean ± S.E.M.)	例数
5	溶媒のみ		4 6 4 9 ± 9 8 8	5
	製造例 5 0	1 0 mg/ml	2 3 6 1 ± 3 1 5	5
	製造例 5 0	3 0 mg/ml	2 0 5 7 ± 2 9 7	5
	製造例 5 0	6 0 mg/ml	1 2 2 6 ± 2 3 8 *	5
10	正常動物		0 ± 0	5

*溶媒のみ群に比べて有意差あり (P<0.05, Steelの検定)

試験例 4

15 白色光連続照射による網膜外顆粒細胞アポトーシスの抑制作用

製造例 2 7 の化合物についても、試験例 2 と同様な試験を実施した。経口投与（障害装置内に入れる直前（10:00）およびその翌日の同時刻に投与）により検討した。一眼につき網膜の 4 つの部位でTUNNEL陽性細胞数を数え、単位面積当たりの陽性細胞数の平均値を求めた。

20 結果を表 4 に示した。製造例 2 7 の化合物投与により用量依存的にアポトーシス陽性細胞数の低下が認められた。

表 4

化合物	用量	アポトーシス陽性細胞数/mm ² (Mean ± S.E.M.)	例数
溶媒のみ		3 8 4 3 ± 1 1 3 4	5
製造例 2 7	1 0 mg/kg	2 5 5 1 ± 3 2 0	5
製造例 2 7	3 0 mg/kg	8 3 8 ± 1 9 0	5
製造例 2 7	1 0 0 mg/kg	7 9 9 ± 8 0 *	5
正常動物		1 2 ± 8	5

*溶媒のみ群に比べて有意差あり (P<0.05, Steelの検定)

製造例 1

15 N-tert-ブチル-2, 4-ジフルオロベンズアミド

tert-ブチルアミン (0.2962 g, 4.05 mmol)、トリエチルアミン (0.70 ml, 5.02 mmol) およびジクロロメタン 2 ml の溶液を氷冷により 0℃とし、2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライド (0.3652 g, 2.07 mmol) とジクロロメタン 3 ml との溶液を滴下し、2.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、集めた有機層を飽和重曹水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより標題化合物 (0.4086 g; 93%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (td, 1H, J = 8.9, 6.6 Hz), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.84 (ddd, 1H, J = 11.9, 8.6, 2.6 Hz), 6.5 (br. s, 1H), 1.47 (s, 9H)

25 製造例 2

N-tert-ブチルベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えてベンゾイルクロライド (0.2851 g, 2.03 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化

合物 (0.3028 g; 84%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.70 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 5.94 (br, 1H), 1.48 (s, 9H)

5 製造例 3

N-tert-ブチル-3, 4-ジフルオロベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて 3, 4-ジフルオロベンゾイルクロライド (0.3563 g, 2.02 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3867 g; 90%) を得た。

10 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (ddd, 1H, $J = 10.9, 7.6, 2.3$ Hz), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 9.6, 8.5, 7.7$ Hz), 5.84 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 4

N-tert-ブチル-3, 5-ジフルオロベンズアミド

15 2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて 3, 5-ジフルオロベンゾイルクロライド (0.3555 g, 2.01 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3996 g; 93%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 6.92 (tt, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 5.82 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

20

製造例 5

N-tert-ブチル-2, 6-ジフルオロベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて 2, 6-ジフルオロベンゾイルクロライド (0.3547 g, 2.01 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.4130 g; 97%) を得た。

25

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 1H), 6.92 (dd, 2H, $J = 8.4, 7.6$

Hz), 5.79 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 6

N-tert-ブチル-4-フルオロベンズアミド

- 5 2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-フルオロベンゾイルクロライド (0.3165 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3767 g; 96%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, 2H, $J = 9.2, 5.3$ Hz), 7.09 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.86 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

10

製造例 7

N-tert-ブチル-4-ブロモベンズアミド

- 2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-ブロモベンゾイルクロライド (0.4301 g, 1.97 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより
15 標題化合物 (0.4794 g; 95%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 5.88 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 8

- 20 N-tert-ブチル-4-メチルベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-メチルベンゾイルクロライド (0.3153 g, 2.04 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより
標題化合物 (0.3611 g; 93%) を得た。

- ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8.2$
25 Hz), 5.91 (br, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

製造例 9

N-tert-ブチル-2,4-ジクロロベンズアミド

2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて2,4-ジクロロベンゾイルクロライド (0.4169 g, 1.99 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うこと
5 により標題化合物 (0.5017 g; >99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 5.92 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 10

10 N-tert-ブチル-4-ニトロベンズアミド

2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-ニトロベンゾイルクロライド (0.9356 g, 5.04 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより
標題化合物 (1.0567 g; 94%) を得た。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.88 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 5.96 (br, 1H), 1.50 (s, 9H)

製造例 11

N-tert-ブチル-4-アミノベンズアミド

N-tert-ブチル-4-ニトロベンズアミド (0.7349 g, 3.31 mmol) と酢酸エチル 20 ml との溶液に 10% Pd/C (0.1003 g) を加え、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン = 50/100/1) で精製することにより標題化合物 (0.6156 g; 97%) を得た。

25 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.81 (br, 1H), 3.92 (br, 2H), 1.45 (s, 9H)

製造例 1 2

N-tert-ブチル-4-クロロベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-クロロベンゾイルクロ
ライド (0.3507 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより
5 標題化合物 (0.4204 g; 99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 8.6$
Hz), 5.88 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 1 3

10 N-tert-ブチル-4-メトキシベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-メトキシベンゾイルク
ロライド (0.3444 g, 2.02 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことによ
り標題化合物 (0.4104 g; 98%) を得た。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.9$
Hz), 5.87 (br, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

製造例 1 4

N-tert-ブチル-4-クロロ-2-フルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (0.3494 g, 2.00 mmol) とジクロロメタン
20 10 ml との懸濁液にtert-ブチルアミン (0.32 ml, 3.05 mmol) とHOBt (0.3248
g, 2.40 mmol) を加えた後、WSC塩酸塩 (0.4596 g, 2.40 mmol) を加えて3時
間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで3回抽出し硫酸マグネシウム
で乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/
酢酸エチル = 5/1) で精製することにより、標題化合物 (0.4403 g; 96%) を得た。

25 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.6$,
2.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 11.6$, 2.0 Hz), 6.50 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 1 5

N-イソプロピル-2, 4-ジフルオロベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて2, 4-ジフルオロベンゾ
5 イルクロライド (0.3532 g, 2.00 mmol) を、t-ブチルアミンに代えてイソプロ
ピルアミン (0.26 ml, 3.05 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことによ
り標題化合物 (0.3804 g; 95%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (td, 1H, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 6.98 (tdd, 1H, J
= 8.9, 2.3, 1.0 Hz), 6.85 (ddd, 1H, $J = 12.0, 8.4, 2.3$ Hz), 6.45 (br, 1H), 4.35-
10 4.25 (m, 1H), 1.27 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz)

製造例 1 6

N-t-ブチル-4-メトキシカルボニルベンズアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて4-メトキシカルボニルベ
15 ンゾイルクロライド (0.3933 g, 1.98 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行
うことにより標題化合物 (0.2134 g; 39%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 8.7$
Hz), 5.95 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

20 製造例 1 7

N-t-ブチルイソニコチンアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えてイソニコチノイルクロライ
ド塩酸塩 (0.3606 g, 2.02 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことによ
り標題化合物 (0.3017 g; 84%) を得た。

25 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (dd, 2H, $J = 4.3, 1.7$ Hz), 7.56 (dd, 2H, J
= 4.3, 1.7 Hz), 5.95 (br, 1H), 1.48 (s, 9H)

製造例 18

N-tert-ブチル-2-クロロ-4-フルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて2-クロロ-4-フルオロ安息香
5 酸 (0.3492 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標
題化合物 (0.4278 g; 93%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, 1H, $J = 8.6, 6.3$ Hz), 7.12 (dd, 1H, J
= 8.6, 2.4 Hz), 7.03 (td, 1H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 5.91 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

10 製造例 19

N-tert-ブチル-3-チオフエンカルボキサミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて3-チオフエンカルボン酸
(0.2567 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標題化
合物 (0.1856 g; 51%) を得た。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, 1H, $J = 2.6, 1.7$ Hz), 7.33 (dd, 1H, J
= 5.2, 2.6 Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 5.2, 1.7$ Hz), 5.76 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)

製造例 20

N-tert-ブチルニコチンアミド

20 2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えてニコチノイルクロライド塩
酸塩 (0.3569 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標
題化合物 (0.2966 g; 83%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (dd, 1H, $J = 2.3, 0.8$ Hz), 8.70 (dd, 1H, J
= 4.9, 1.7 Hz), 8.07 (ddd, 1H, $J = 7.9, 2.3, 1.7$ Hz), 7.37 (ddd, 1H, $J = 7.9, 4.9,$
25 0.8 Hz), 5.95 (br, 1H), 1.49 (s, 9H)

製造例 2 1

N-tert-ブチルピコリンアミド

2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えてピコリノイルクロライド塩酸塩 (0.3624 g, 2.04 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3109 g; 86%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (ddd, 1H, $J = 4.6, 1.7, 1.0$ Hz), 8.18 (ddd, 1H, $J = 7.9, 1.3, 1.0$ Hz), 8.00 (br, 1H), 7.83 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.6, 1.7$ Hz), 7.40 (ddd, 1H, $J = 7.6, 4.6, 1.3$ Hz), 1.50 (s, 9H)

10 製造例 2 2

N-tert-ブチル-2, 3-ジフルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて 2, 3-ジフルオロ安息香酸 (0.3159 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 1 4 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3873 g; 91%) を得た。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (ddt, 1H, $J = 8.1, 6.6, 1.6$ Hz), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.17 (tdd, 1H, $J = 8.1, 4.8, 1.6$ Hz), 6.43 (br, 1H), 1.48 (s, 9H)

製造例 2 3

N-tert-ブチル-2-チオフエンカルボキサミド

20 2, 4-ジフルオロベンゾイルクロライドに代えて 2-チオフエンカルボニルクロライド (0.2939 g, 2.00 mmol) を用い、製造例 1 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3700 g; >99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.0$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 5.0, 4.0$ Hz), 5.80 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)

25

製造例 2 4

N-tert-ブチル-4-フェニルベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて4-フェニル安息香酸 (0.3982 g, 2.01 mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.4869 g; 95%) を得た。

- 5 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.66-7.59 (m, 4H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.98 (br, 1H), 1.50 (s, 9H)

製造例 25

N-tert-ブチル-2, 5-ジフルオロベンズアミド

- 10 4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて2, 5-ジフルオロ安息香酸 (0.3173 g, 2.01 mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.3921 g; 91%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.60 (br, 1H), 1.47 (s, 9H)

15

製造例 26

N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

- 20 2, 4-ジフルオロ安息香酸 (0.95 g, 6 mmol)、2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩 (J. Med. Chem., 34, 29-37(1991)) (0.77 g, 6 mmol)、HOBt (0.81g, 6mmol)、トリエチルアミン (0.91g, 9mmol) およびジクロロメタン (15ml) の混合物にWSC塩酸塩 (1.15g, 6mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製することにより標題化合物 (0.61 g; 44%) を得た。
- 25

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 6.95-7.02 (1H, m), 6.86 (1H, ddd, $J=12, 8, 3\text{Hz}$), 6.57 (1H, br), 4.56 (2H, d, $J=47.5\text{Hz}$), 1.47 (6H, d, $J=2\text{Hz}$)

5 製造例 27

N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

2,4-ジフルオロ安息香酸 (6.32 g, 40 mmol)、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (3.56 g, 40 mmol)、HOBt (5.40g, 40mmol) およびジクロロメタン (150ml) の混合物に、WSC塩酸塩 (7.68 g, 40 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより標題化合物 (6.20 g; 68%) を得た。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, td, $J=8.8, 6.6\text{Hz}$), 6.96-7.04 (1H, m), 6.87 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 6.76 (1H, br), 4.43 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.42 (6H, s)

製造例 28

20 N-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールに代えて2-アミノ-2-メチルプロピオニトリル (J. Med. Chem., 37, 1810-1822 (1994)) を用い、製造例27と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

25 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (1H, td, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$), 7.00-7.07 (1H, m), 6.86 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 6.71 (1H, br), 1.82 (6H, s)

製造例 29

N- (1-カルバモイル-1-メチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド

2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩に代えて2-アミノ-2-
5-メチルプロパンアミド塩酸塩を用い、製造例26と同様の反応を行うことにより
標題化合物を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, br),
6.96-7.04 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 6.34 (1H, br), 5.54 (1H, br),
1.70 (6H, s)

10

製造例 30

N- (1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド

2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩に代えて2-アミノ-2-
15-メチルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を用い、製造例26と同様の反応を
行うことにより標題化合物を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (1H, td, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, br),
6.95-7.03 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 1.67 (6H, s)

20 製造例 31

N- (2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド

製造例27で得られたN- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-
4-ジフルオロベンズアミド (0.59 g, 2.6 mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエー
25-テル錯体 (43 mg, 0.3 mmol) およびジクロロメタン (6ml) の溶液に2 Mトリメ
チルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (3.9ml, 7.8mmol) を滴下し室温にて終

夜撹拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (5ml) を滴下し、濃縮した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出層は飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより標題化合物 (0.38 g; 60%) を得た。

- 5 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 6.93-7.00 (1H, m), 6.88 (1H, br), 6.83 (1H, ddd, $J=12, 8, 3\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 3.41 (3H, s), 1.47 (6H, s)

製造例 3 2

- 10 N- (1-ホルミル-1-メチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

- 製造例 2 7 で得られた N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド (6.2 g, 27 mmol)、トリエチルアミン (8.2 g, 81 mmol) およびジメチルスルホキシド (DMSO) (60ml) の溶液に氷冷下、ピリジン・サルファートリオキシド錯体 (12.9 g, 81mmol) と DMSO (60ml) の溶液を滴下し 2 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出層は 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、芒硝にて乾燥した。減圧濃縮し、残渣をヘキサン-酢酸エチルより結晶化させることにより標題化合物 (5.05 g; 82%) を得た。
- 15

- 20 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (1H, s), 8.11 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, br), 6.98-7.04 (1H, m), 6.90 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 1.51 (6H, s)

製造例 3 3

N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルプロピル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

- 25 製造例 3 2 で得られた N- (1-ホルミル-1-メチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド (1.14 g, 5mmol) とテトラヒドロフラン

(10ml) の溶液に -20°C にて 0.9 M メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (13ml, 12mmol) を滴下した。反応混合物を 2 時間かけて室温まで昇温し、10% 塩化アンモニウム水溶液 (100ml) に注いだ。これを酢酸エチルにて抽出し、抽出層は飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウム
 5 にて乾燥した。減圧濃縮し、残渣をヘキサン-酢酸エチルより結晶化させることにより標題化合物 (1.05 g; 86%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, td, $J=8.8, 6.6\text{Hz}$), 6.97-7.04 (1H, m), 6.87 (1H, ddd, $J=12.8, 2\text{Hz}$), 6.73 (1H, br), 4.55 (1H, br d, $J=6\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)

10

製造例 3 4

N-(2-オキソ-1,1-ジメチルプロピル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

製造例 3 3 で得られた N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)-
 15 2,4-ジフルオロベンズアミド (0.30 g, 1.2mmol)、トリエチルアミン (0.37 g, 3.7 mmol) および DMSO (3ml) の溶液にピリジン サルファートリオキシド 錯体 (0.59 g, 3.7 mmol) を徐々に加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出層は 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、芒硝にて乾燥した。減圧濃縮し、残渣をヘキサン-酢
 20 酸エチルより結晶化させることにより標題化合物 (0.24 g; 81%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, br), 6.96-7.03 (1H, m), 6.89 (1H, ddd, $J=12.8, 2\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.61 (6H, s)

製造例 3 5

25 N-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

製造例 3 0 で得られた N-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル)-

2, 4-ジフルオロベンズアミド (1.51 g, 5.9mmol) とメタノール (10ml) の溶液に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。メタノールを留去後、4 N 塩酸にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出し、抽出層は芒硝にて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより標題化合物 (1.42 g; 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 12.35 (1H, br), 8.44 (1H, br), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 6.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, ddd, $J=11, 9, 2\text{Hz}$), 7.13-7.20 (1H, m), 1.44 (6H, s)

製造例 3 6

10 N-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールに代えて 1,1-ジメチルプロパルギルアミンを用い、製造例 2 7 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (1H, td, $J=8.9, 7.0\text{Hz}$), 6.96-7.02 (1H, m), 6.85 (1H, ddd, $J=12, 8, 2\text{Hz}$), 6.76 (1H, br), 2.40 (1H, s), 1.75 (6H, s)

製造例 3 7

N-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-2,4-ジフルオロベンズアミド

製造例 3 6 で得られた N-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-2,4-ジフルオロベンズアミド (1.0g, 4.5 mmol)、キノリン (100mg) およびメタノール (20ml) の溶液に 5%Pd/BaSO₄ (100mg) を加え水素雰囲気下室温にて 1.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、1 N 塩酸 (×3)、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、芒硝にて乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) で精製することにより標題化合物 (0.95 g; 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, td, $J=8.9, 6.6\text{Hz}$), 6.94-7.01 (1H, m),

6.85 (1H, ddd, J=12, 8, 2Hz), 6.66 (1H, br), 6.10 (1H, dd, J=17.5, 11Hz),
5.18 (1H, d, J=17.5Hz), 5.10 (1H, d, J=11Hz), 1.55 (6H, s)

製造例 3 8

5 N-(1, 1-ジメチルプロピル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

t-アミルアミン (0.35 ml, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.56 ml, 4.0 mmol) およびジクロロメタン (3ml) の溶液に氷冷下、2, 4-ジフルオロベンゾイルクロリド (0.36 g, 2.0 mmol) とジクロロメタン (2ml) の溶液を滴下し、1
10 は飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去することによって表題の化合物 (0.47 g; >99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (td, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 11.9, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (br, 1H), 1.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

15

製造例 3 9

N-t-ブチル-6-クロロ-3-ピリダジンカルボキサミド

1) 6-クロロ-3-ビニルピリダジン

トリブチル(ビニル)スズ (7.67 g, 24.2 mmol)、3, 6-ジクロロピリダジン
20 ン (3.57 g, 24.0 mmol) およびトルエン (30 ml) の懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.42 g, 0.37 mmol) を加え 50℃にて8時間加熱攪拌した。反応混合物をフッ化アンモニウム水溶液 (100 ml) に加え、酢酸エチル (30ml) を加えて 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾去して濾液を分液し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。
25 ムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより標題の化合物 (1.03 g; 31%) を得た。

2) 6-クロロ-3-ピリダジンカルボン酸

t-ブタノールと水の混合液 (1:1, 10ml) に A D - m i x - α (アルドリッチ社: 1.39g) を加えて氷冷し、6-クロロ-3-ビニルピリダジン (0.14 g, 1.0mmol) を加えた後、徐々に室温まで昇温させて終夜攪拌した。反応混合物を氷冷し、亜硫酸ナトリウム (1.53 g) を加えて1時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出し、芒硝にて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製することによりジオール (0.14 g; 81%) を得た。これをクロロホルム (3ml) に溶解し、飽和重曹水 (0.12ml) と過ヨウ素酸ナトリウム (0.35g, 1.6mmol) を加え1時間攪拌した。芒硝を加えて1時間攪拌してから濾過し、溶媒を減圧留去することにより6-クロロ-3-ピリダジンカルボキシアレヒド (0.10 g; 90%) を得た。

リン酸水素二ナトリウム 12水和物 (50 mg) と水 (2 ml) の溶液に、アセトニトリル (3 ml)、6-クロロ-3-ピリダジンカルボキシアレヒド (0.10 g, 0.70 mmol)、31%過酸化水素水 (0.12 g, 1.1 mmol) および亜塩素酸ナトリウム (0.10 g, 1.1 mmol) を加えて3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に水 20 ml を加えて酢酸エチル (30 ml \times 3) で抽出し、抽出層を芒硝で乾燥した。溶媒を留去することにより標題の化合物 (0.043 g; 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)

3) N-t-ブチル-6-クロロ-3-ピリダジンカルボキサミド

6-クロロ-3-ピリダジンカルボン酸 (0.12 g, 0.76 mmol) とジクロロメタン (15ml) の溶液にt-ブチルアミン (0.21 ml, 2.0 mmol) とN, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリド (0.24 g, 0.93 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで

3 回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝にて乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 2/1）で精製することにより標題の化合物（0.080 g; 49%）を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)

製造例 4 0

N-tert-ブチル-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

1) 5-クロロ-2-ビニルピリジン

トリブチル（ビニル）スズ（6.33 g, 20.0 mmol）、2, 5-ジクロロピリジン（2.96 g, 20.0 mmol）およびトルエン（30 ml）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.46 g, 0.4 mmol）を加え 3 時間加熱還流した。反応混合物をフッ化アンモニウム水溶液（100 ml）に加え、酢酸エチル（30ml）を加えて 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾去し、濾液を分液した。水層は酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて芒硝で乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 10/1-2/1）による精製に付し、流出液を常圧で濃縮することにより標題の化合物 3.6 g を溶媒を含む油状物として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.5, 1.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 10.7, 1.3 Hz, 1H)

2) 5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸

過ヨウ素酸ナトリウム（2.13 g, 9.98 mmol）、過マンガン酸カリウム（0.065 g, 0.41 mmol）および水（10 ml）の溶液に炭酸カリウム（0.29 g, 2.1 mmol）を徐々に加えた。tert-ブタノール（5 ml）を加えた後、上で得られた 5-クロロ-2-

ビニルピリジン (0.34 g, 約 2 mmol) を徐々に加え、1 時間攪拌した。これにエチレングリコール (1 ml) を加え、更に 1 時間攪拌した。反応混合物を 5 % 硫酸水素カリウム水溶液に加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、芒硝で乾燥した。溶媒を留去することによって標題の化合物 0.31 g を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (dd, $J = 2.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H)

3) N-*t*-ブチル-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

- 2, 4-ジフルオロ安息香酸と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールに
10 代えて、5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸と *t*-ブチルアミンを用い、製造例 27 と同様な反応を行うことにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)

15 製造例 41

N-*t*-ブチル-1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

- 製造例 40 で得られた N-*t*-ブチル-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド (0.35 g, 1.65 mmol) とトリフルオロ酢酸 (5ml) の溶液に 31 % 過酸化水素水 (1.0 ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。氷冷した 1 N 水酸化ナトリウム水
20 溶液に反応混合物を徐々に加えた後、酢酸エチルで 3 回抽出し、抽出層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1-2/1) で精製することにより標題の化合物 (0.24 g, 65%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (br, 1H), 8.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)

製造例 4 2

N-tert-ブチル-3-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド

1) 1-オキシド-3-フルオロピリジン

3-フルオロピリジン (9.5 g, 98 mmol) と酢酸 (100ml) の溶液に 3 1%過酸化水素水 (22.2 g, 196 mmol) を加え 5 時間加熱還流した。放冷後、容量が約 1 / 3 になるまで減圧濃縮し、エタノール 1 0 m l および水 5 0 m l を加え再濃縮した。残さを濃水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、クロロホルムにて抽出した。抽出層を合わせて、減圧下で濃縮乾固させることにより標題の化合物 (9.0 g; 81%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (m, 1H), 8.07 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H)

2) N-tert-ブチル-3-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド

1-オキシド-3-フルオロピリジン (0.9 g, 8mmol) にジメチル硫酸 (1.01 g, 8mmol) を加え 1 0 0 °C にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣に水 (10 ml) を加えて氷冷し、シアン化ナトリウム (1.18 g, 24 mmol) を加えた。3 0 分間攪拌後、更に室温で 3 0 分間攪拌し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。抽出層を芒硝にて乾燥し、溶媒を減圧留去することによりフルオロシアノピリジンの位置異性体混合物 (0.9 g) を得た。これに 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 0 m l を加え 2 . 5 時間加熱還流した。放冷後濃塩酸にて酸性とした後、減圧下に濃縮乾固した。この残さを DM F (10 ml) に懸濁し、tert-ブチルアミン (1.46 g, 20 mmol)、WSC 塩酸塩 (3.1 g, 16 mmol) および H O B t (2.2 g, 16 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルにて抽出し、抽出層を飽和重曹水にて洗浄し、芒硝にて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製することにより標題の化合物 (0.19 g;

12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dt, $J=4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.53 (ddd, $J=10.5, 8.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dt, $J=8.5, 4\text{Hz}$, 1H), 1.49 (s, 9H)

5

製造例 4 3

N-*t*-ブチル-5-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド

1) 5-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸

水 100ml に 5-フルオロ-2-メチルピリジン (J. Med. Chem., 32, 1970
10 (1989); 2.2 g, 20 mmol) および過マンガン酸カリウム (19.1 g, 120 mmol) を加え
4 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を濃縮後、硫酸水素カリウムにて酸
性とし、酢酸エチルにて抽出し、芒硝にて乾燥した。溶媒を留去することにより、
標題の化合物 (0.80 g; 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.7$,
15 4.6 Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 8.7, 2.8\text{ Hz}$, 1H)

2) N-*t*-ブチル-5-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド

6-クロロ-3-ピリダジンカルボン酸と *t*-ブチルアミンに代えて 5-フルオ
ロ-2-ピリジンカルボン酸と *t*-ブチルアミンを用いて、製造例 3 9-3) と
同様の反応を行うことにより標題の化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 4.5$
Hz, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.52 (td, $J = 8.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 1.49 (s, 9H)

製造例 4 4

N-*t*-ブチル-2, 4, 5-トリフルオロベンズアミド

25 2, 4-ジフルオロ安息香酸と 2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン
塩酸塩に代えて 2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸と *t*-ブチルアミンを用いて、

製造例 26 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (ddd, $J=11, 9, 7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (ddd, $J=11, 10, 6\text{Hz}$, 1H), 5.53 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)

5 製造例 45

N-*t*-ブチル-1-オキシド-5-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド

製造例 43 で得られた N-*t*-ブチル-5-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミドを用いて、製造例 41 と同様な反応を行なうことにより標題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (br, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.9, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J = 9.2, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (ddd, $J = 9.2, 7.0, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 1.38 (s, 9H)

製造例 46

15 N-*t*-ブチル-6-クロロ-3-ピリジンカルボキサミド

2, 4-ジフルオロ安息香酸と 2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩に代えて 6-クロロニコチン酸と *t*-ブチルアミンを用いて、製造例 26 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 5.88 (br, 1H), 1.48 (s, 9H)

製造例 47

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

25 2, 4-ジフルオロ安息香酸と 2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩に代えて製造例 40-2) で得られた 5-クロロ-2-ピリジンカルボン

酸と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用い、製造例 26 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H)

製造例 48

N-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて 2-フルオロ安息香酸 (280mg, 2mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (380mg, 97%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (td, J=7.9, 2.0Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.24 (td, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=12, 8, 1Hz, 1H), 6.60 (br, 1H), 1.48 (s, 9H).

15

製造例 49

N-tert-ブチル-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド

1) 4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸

水 (3ml) とアセトニトリル (5ml) の混合物に Na₂HPO₄ · 12H₂O (0.11g)、31% 過酸化水素水 (0.34g, 3.1mmol) および 4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.41g, 2.0mmol) を順次加えた後、亜塩素酸ナトリウム (0.27g, 3.0mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 5% 硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出 (× 3) した。抽出層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去することにより標題化合物 (0.42g, 96%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, J=8.4, 7.8Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H).

25

2) N-*t*-ブチル-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (0.42g, 1.9mmol) を用い、製造例 14 と同様の反応を行うことにより標題化合物 (0.51g, 96%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=8.3$, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=11$, 2Hz, 1H), 6.50 (br, 1H), 1.46 (s, 9H) .

製造例 50

N-*t*-ブチル-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド

- 10 4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えてピコリン酸を用いて製造例 14 と同様の反応を行うことにより得たN-*t*-ブチル-2-ピリジンカルボキサミド (1.78g, 10mmol) と酢酸 (10ml) との溶液に、31%過酸化水素水 (2.27g, 20mmol) を加え4時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、2N水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。抽出層を芒硝で乾燥し、溶媒を留去して
- 15 残渣を*t*-ブチルメチルエーテルにて結晶化させることにより標題化合物 (1.61g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (br, 1H), 8.42 (dd, $J=8$, 2Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=6$, 1Hz, 1H), 7.46 (td, $J=8$, 1Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J=7$, 6, 2Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

20

製造例 51

N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-2-ピラジンカルボキサミド

- 2-ピラジンカルボン酸 (0.99 g, 8 mmol) 、 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.80 g, 9 mmol) 、 HOBt (1.36 g, 10mmol) およびジクロロメタン (30ml) の混合物にWSC塩酸塩 (1.94 g, 10 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次
- 25

洗浄後、芒硝にて乾燥し、溶媒を留去した。残さをメタノール (10ml) に懸濁し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて 30 分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、飽和重曹水にて希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出層は飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、芒硝で乾燥した。減圧濃縮して得られた結晶をヘキサンにて洗浄、

5 乾燥することにより標題化合物 (0.27 g; 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.53 (dd, $J=2.5$, 1.5Hz, 1H), 7.93 (br, 1H), 4.42 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.44 (s, 6H).

10 製造例 5 2

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ピリダジンカルボキサミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて 4-ピリダジンカルボン酸を用い、製造例 1 4 と同様な反応を行って得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン = 100/10/1) にて精製することにより、

15 より、標題の化合物 (0.31 g; 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (dd, $J=2.3$, 0.9Hz, 1H), 9.36 (dd, $J=5.3$, 0.9Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=5.3$, 2.3Hz, 1H), 6.52 (br, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

20 製造例 5 3

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ピラゾールカルボキサミド

4-ピラゾールカルボン酸 (0.50 g, 4.5 mmol) とジクロロメタン (6ml) の懸濁液に氷冷下、DMF (2 滴)、二塩化オキサリル (0.88 g, 6.9 mmol) およびジクロロメタン (4ml) の溶液を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下

25 で濃縮乾固し、得られた固体をジクロロメタン (5ml) に懸濁して氷冷し、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (1.33 g, 15 mmol) とジクロロメタン (3ml)

の溶液を加えた。室温にて1時間攪拌後、飽和重曹水を加え減圧下で濃縮乾固し、残さを温クロロホルムにて抽出した。抽出層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／トリエチルアミン = 100/10/1）にて精製することにより標題の化合物（0.37 g; 45%）を得た。

5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) 13.0 (br, 1H), 8.1 (br, 1H), 7.9 (br, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.93 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.47 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 6H).

製造例 5 4

10 N-（2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル）-5-ブロモ-2-ピリミジンカルボキサミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて、J. Chem. Soc., 3129 (1953)および Collect. Czech. Chem. Commun, 37, 1721 (1972)に記載の方法で得られた5-ブロモ-2-ピリミジンカルボン酸を用い、製造例 1 4 と同様の反応を行うことにより
15 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 2H), 8.0 (br, 1H), 4.32 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.44 (s, 6H).

製造例 5 5

20 N-（2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル）-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミド

4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸を用い、製造例 1 4 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=11.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.7 (br, 1H), 4.22 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.70 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.41 (s, 6H).

製造例 5 6

N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2-クロロ-4-フルオロベン
ズアミド

- 5 4-クロロ-2-フルオロ安息香酸に代えて2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸を
用い、製造例 1 4 と同様の反応を行うことにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J=8.6$, 6.0Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8$.
4, 2.6Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J=8.6$, 7.8, 2.6Hz, 1H), 6.2 (br, 1H), 4.20 (t, $J=$
6.2Hz, 1H), 3.71 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.42 (s, 6H).

10

製造例 5 7

N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2-フルオロ-4- (3-ヒド
ロキシ-1-プロピニル) ベンズアミド

- 15 製造例 5 5 で得られた N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -4-ブ
ロモ-2-フルオロベンズアミド (0.29 g, 1.0 mmol) とトリエチルアミン (5 m
l) の溶液にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.035 g,
0.05 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.009 g, 0.05 mmol) および 2-プロピン-1-
オール (0.085 g, 1.5 mmol) を加え 50 °C にて 3. 5 時間攪拌した。反応混合物を
水に加え酢酸エチルにて抽出した。抽出層を芒硝で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリ
20 カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製することにより
標題の化合物 (0.30 g; 94%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) 8.00 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.2$, 1.5H
z, 1H), 7.18 (dd, $J=12.6$, 1.5Hz, 1H), 6.8 (br, 1H), 4.51 (d, $J=6.4$ Hz, 2H),
4.34 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.41
25 (s, 6H).

製造例 58

N- (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズ
アミド

1) N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド

2, 4-ジフルオロ安息香酸 (6.32 g, 40 mmol)、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (3.56 g, 40 mmol)、HOBt (5.40g, 40mmol) およびジクロロメタン (150ml) の混合物にWSC塩酸塩 (7.68 g, 40 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。抽出層を硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより標題化合物 (6.20 g; 68%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (td, J= 8.8, 6.6 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=12, 8, 2Hz, 1H), 6.76 (br, 1H), 4.43 (t, J= 6 Hz, 1H), 3.69 (d, J= 6 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)

2) N- (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド

N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -2, 4-ジフルオロベンズアミド (458 mg, 2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (366 mg, 3 mmol) およびジクロロメタン (5 ml) の溶液に、氷冷下、無水酢酸 (306 mg, 3 mmol) を加え30分間攪拌後、室温にて終夜攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希釈して、1 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。抽出層を硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標題化合物 (520 mg; 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (td, $J=8.9, 6.6$ Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J=12, 8, 2$ Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)

5 製造例 5 9

N-(2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロ
ベンズアミド

製造例 5 8-1 で得られた N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド (458 mg, 2 mmol)、トリエチルアミン (303 mg, 3 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (24 mg, 0.2 mmol) およびジクロロメタン (6 ml) の溶液に無水安息香酸 (678 mg, 3 mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した後、1 時間加熱還流した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希釈して、水、1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄、芒硝乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより標題化合物 (638 mg; 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.12 (m, 3H), 7.57 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8$ Hz, 2H), 6.94-7.02 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J=11, 8, 2$ Hz, 1H), 6.75 (br, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)

20 製造例 6 0

N-(2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

製造例 5 8-1 で得られた N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド (6.87 g, 30 mmol)、無水コハク酸 (3.3 g, 33 mmol)、炭酸ナトリウム (3.50 g, 33 mmol) およびトルエン (100ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。放冷後、水 (100ml) に注ぎ、1 N 塩酸で酸性にした

後、酢酸エチルで抽出 (x 2) した。抽出層を芒硝乾燥して減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製し、ヘキサン/クロロホルムから結晶化することにより標題化合物 (3.65 g; 37%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (td, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.84 (ddd, $J = 12, 8, 2$ Hz, 1H), 6.60 (br, 1H), 5.5 (br, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.66 (s, 4H), 1.47 (s, 6H)

製造例 6 1

- 10 N - (2 - グリシルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンズアミド・ベンゼンスルホン酸塩

1) N - (2 - (t - ブチルオキシカルボニルグリシルオキシ) - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンズアミド

- 製造例 5 8 - 1 で得られた N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンズアミド (4.58 g, 20 mmol) 、 N - t - ブチルオキシカルボニルグリシン (3.85 g, 22mmol) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (0.37 g, 6 mmol) および DMF (50 ml) の溶液に W S C 塩酸塩 (4.22 g, 22 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。酢酸エチル (200 ml) にて希釈後、5 % 硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄して芒硝乾燥した。溶媒を減
20 圧留去することにより標題化合物 (7.7 g; 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (td, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J = 12, 8, 2$ Hz, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.43 (s, 9H)

- 2) N - (2 - グリシルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 , 4 - ジフルオ
25 ロベンズアミド・ベンゼンスルホン酸塩

N - (2 - (t - ブチルオキシカルボニルグリシルオキシ) - 1 , 1 - ジメチ

ルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド (1.16 g, 3 mmol) とアセトニトリル (12 ml) の溶液にベンゼンスルホン酸水和物 (1.06 g, 6 mmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。生じた沈殿を濾取、乾燥することにより標題化合物 (0.94 g; 70%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (br, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (br, 2H), 1.36 (s, 6H)

製造例 6 2

- 10 N - (2 - (2 - カルボキシベンゾイルオキシ) - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 5 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキサミド

1) 5 - クロロ - 2 - ビニルピリジン

- トリブチル (ビニル) スズ (6.33 g, 20.0 mmol) 、 2 , 5 - ジクロロピリジン (2.96 g, 20.0 mmol) およびトルエン (30 ml) の溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.46 g, 0.4 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物をフッ化アンモニウム水溶液 (100 ml) に加え、酢酸エチル (30ml) を加えて 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾去し、濾液を分液した。水層は酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて芒硝で乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1-2/1) で精製し、
20 溶媒を常圧で留去することにより、標題の化合物 3.6 g を溶媒を含む油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 17.5, 10.7$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 17.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 10.7, 1.3$ Hz, 1H)
- 25

2) 5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸

過ヨウ素酸ナトリウム (2.13 g, 9.98 mmol)、過マンガン酸カリウム (0.065 g, 0.41 mmol) および水 (10 ml) の溶液に炭酸カリウム (0.29 g, 2.1 mmol) を徐々に加えた。t-ブタノール (5 ml) を加えた後、上で得られた 5-クロロ-2-
5 ビニルピリジン (0.34 g, 約 2 mmol) を徐々に加え、1 時間攪拌した。これにエチレングリコール (1 ml) を加え、更に 1 時間攪拌した。反応混合物を 5% 硫酸水素カリウム水溶液に加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出層を芒硝で乾燥して溶媒を留去することによって標題の化合物 0.31 g を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J =
10 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H)

3) N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

2, 4-ジフルオロ安息香酸と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールに
15 代えて 5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用い、製造例 58-1 と同様の反応を行うことにより掲題化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6,
0.7 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz,
20 1H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H)

4) N-(2-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

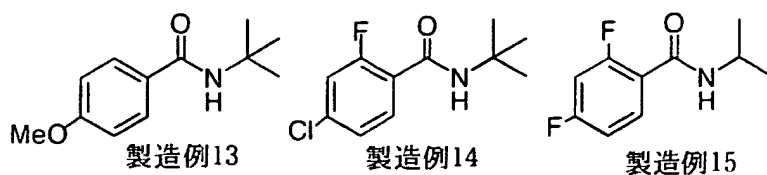
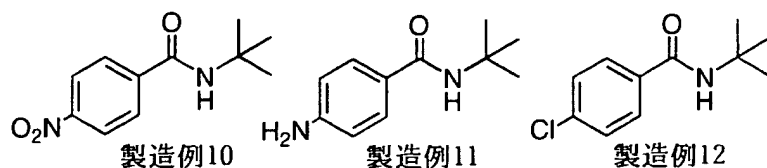
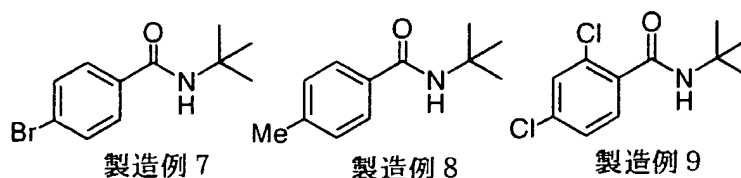
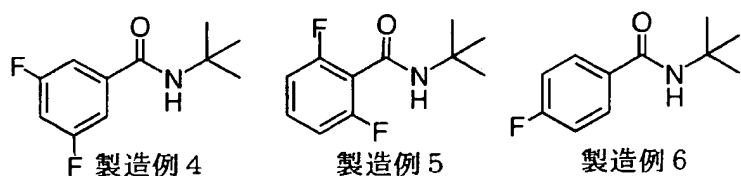
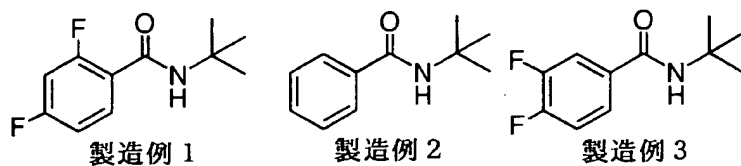
N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジ
25 ンカルボキサミド (458 mg, 2 mmol)、無水フタル酸 (326 mg, 2.2 mmol)、炭酸ナトリウム (233 mg, 2.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (24 mg, 0.2

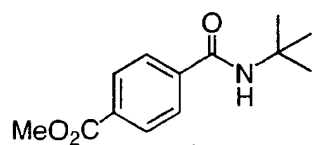
mmol) およびトルエン (5ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応混合物を放冷し、1 N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出 (× 2) し、芒硝乾燥した。減圧濃縮後、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製し、ヘキサン/クロロホルムから結晶化することにより標題化合物

5 (422 mg; 56%) を得た。

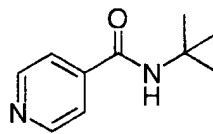
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.54-7.62 (2H, m), 4.6 (br, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.57 (s, 6H)

10 以下に、製造例で得られた化合物の構造式を示す。

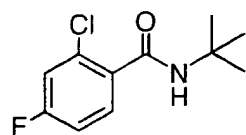




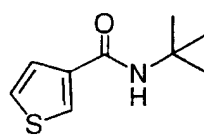
製造例16



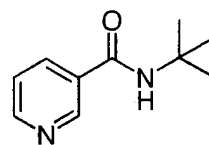
製造例17



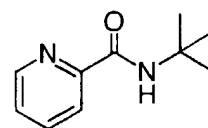
製造例18



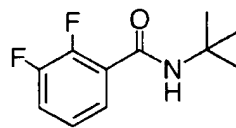
製造例19



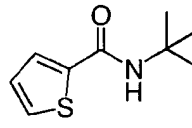
製造例20



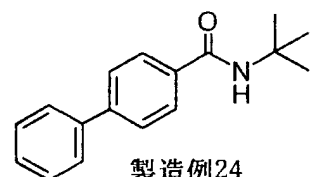
製造例21



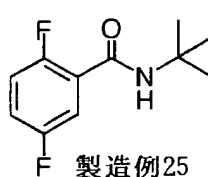
製造例22



製造例23

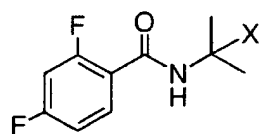


製造例24



製造例25

5



製造例26~37:

製造例 26 X = -CH₂F製造例 27 X = -CH₂OH

製造例 28 X = -CN

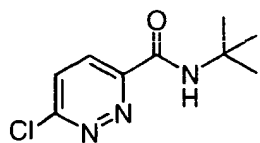
製造例 29 X = -CONH₂製造例 30 X = -CO₂Me製造例 31 X = -CH₂OCH₃

10 製造例 32 X = -CHO

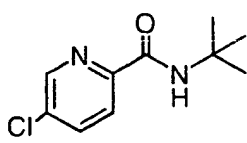
製造例 33 X = -CH(OH)CH₃製造例 34 X = -C(O)CH₃製造例 35 X = -CO₂H

製造例 36 X = -C≡CH

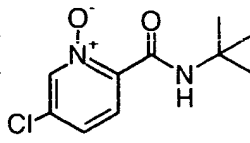
製造例 37 X = -CH=CH₂製造例 38 X = -CH₂CH₃



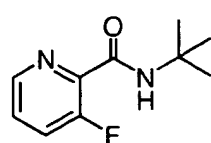
製造例39



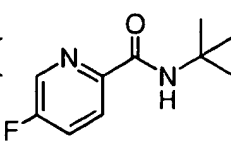
製造例40



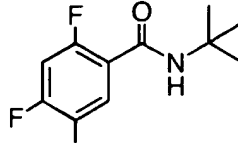
製造例41



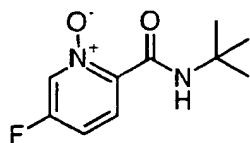
製造例42



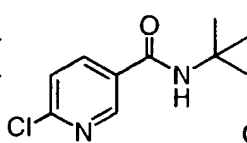
製造例43



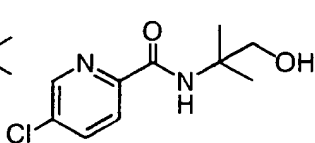
製造例44



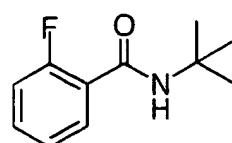
製造例45



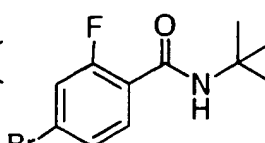
製造例46



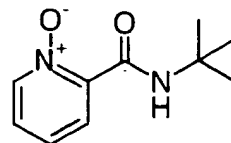
製造例47



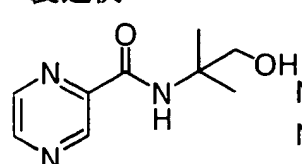
製造例48



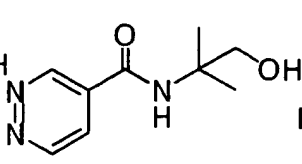
製造例49



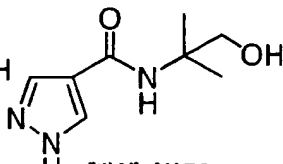
製造例50



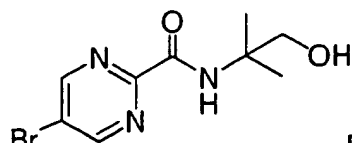
製造例51



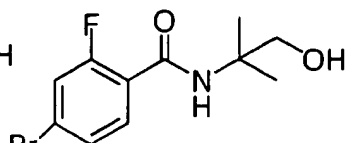
製造例52



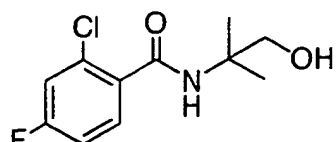
製造例53



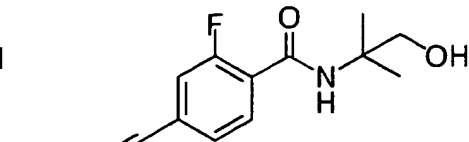
製造例54



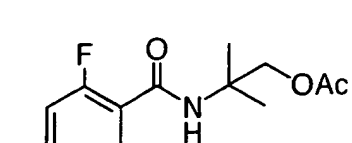
製造例55



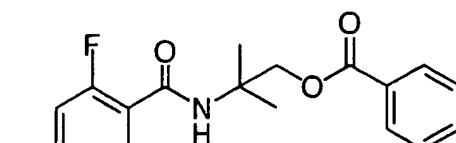
製造例56



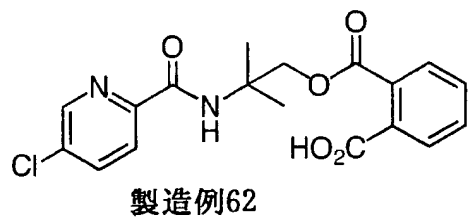
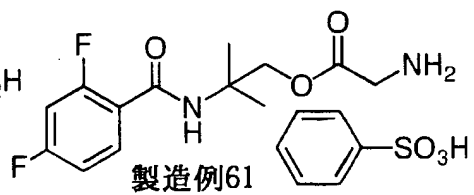
製造例57



製造例58

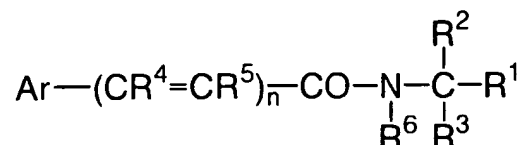


製造例59



請求の範囲

1. 式：



5 [式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す。nは整数0、1又は2を表す。

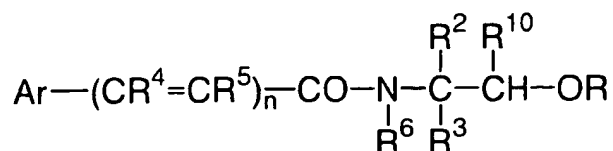
R¹は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルカノイルまたはシアノを表す。R²およびR³は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい
10 アルキル基を表す。又は、R²はR¹もしくはR³と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換基を有していてもよい。

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。

15 R⁶は、水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有するアポトーシス阻害剤。

2. 式：



[式中、Rは水素原子又は修飾基を表し、R¹⁰は水素原子又は置換基を有していても
20 よいアルキル基を表す。Ar、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは請求項1記載のとおりである]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する請求項1記載のアポ

トーシス阻害剤。

3. 下記いずれかの化合物又はその薬学上許容される塩を含有する請求項 1 記載のポトーシス阻害剤。

- ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-ブロモベンズアミド
- 5 ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-シアノベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-メタンスルフォニルアミノベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-フェニルベンズアミド
- 10 ・ N-tert-ブチル-2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-クロロベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ブロモベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-シアノベンズアミド
- 15 ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-ニトロベンズアミド
- ・ N-tert-ブチル-6-クロロ-ニコチンアミド
- ・ N-tert-ブチル-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド
- ・ N-tert-ブチル-4-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド
- ・ N-tert-ブチル-3-フルオロ-4-クロロベンズアミド
- 20 ・ N-tert-ブチル-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4, 5-トリフルオロベンズアミド
- 25 ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-クロロ-3-ピリダジンカルボキサミド

- ・ N-*t*-ブチル-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-*t*-ブチル-1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- 5 ・ N-*t*-ブチル-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-クロロ-3-ピリダジンカルボキサミド
- 10 ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-3-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-フルオロ-2-ピリジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-クロロニコチンアミド
- 15 ・ N-*t*-ブチル-ピラジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-ピラジンカルボキサミド
- ・ N-*t*-ブチル-4-ピリダジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ピリダジンカルボキサミド
- 20 ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2-ピリミジンカルボキサミド
- ・ N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ブロモ-2-ピリミジンカルボキサミド
- ・ N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- 25 ・ N-(2-プロピオニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル

オロベンズアミド

・ N- (2-ブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2-イソブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ

5 ベンズアミド

・ N- (2-バレリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2-イソバレリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

10 ・ N- (2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2-ラウロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2-ミリストイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ

15 ベンズアミド

・ N- (2-パルミトイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2-ステアロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

20 ・ N- (2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2- (2-カルボキシベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド

・ N- (2- (2-アミノベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4

25 -ジフルオロベンズアミド

・ N- (2- (2-ヒドロキシベンゾイルオキシ) - 1, 1-ジメチルエチル)

－ 2, 4－ジフルオロベンズアミド

・ N－（ 2－（ 3－カルボキシプロパノイルオキシ）－ 1, 1－ジメチルエチル）－

2, 4－ジフルオロベンズアミド

・ N－（ 2－グリシルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－ジフルオロベン

5 ズアミド

・ N－（ 2－β－アラニルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－ジフルオロ
ベンズアミド

・ N－（ 2－メトキシカルボニルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－ジフ
ルオロベンズアミド

10 ・ N－（ 2－t－ブトキシカルボニルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－
ジフルオロベンズアミド

・ N－（ 2－アミノカルボニルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－ジフル
オロベンズアミド

・ N－（ 2－ホスホノオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 2, 4－ジフルオロベン

15 ズアミド

・ N－（ 2－アセトキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 5－クロロ－ 2－ピリジンカ
ルボキサミド

・ N－（ 2－プロピオニルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 5－クロロ－ 2－ピ
リジンカルボキサミド

20 ・ N－（ 2－ピバロイルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 5－クロロ－ 2－ピリ
ジンカルボキサミド

・ N－（ 2－ベンゾイルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 5－クロロ－ 2－ピリ
ジンカルボキサミド

・ N－（ 2－パルミトイルオキシ－ 1, 1－ジメチルエチル）－ 5－クロロ－ 2－ピ

25 リジンカルボキサミド

・ N－（ 2－（ 3－カルボキシプロピオニルオキシ）－ 1, 1－ジメチルエチ

ル) - 5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

・ N - (2-グリシロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

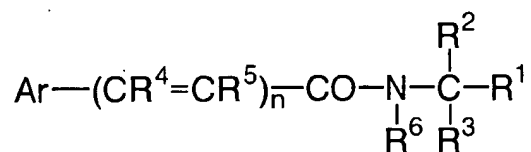
・ N - (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 5-クロロ-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド

・ N - (2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド

4. アポトーシスの亢進が関係する疾患の治療剤である請求項1、2又は3記載のアポトーシス阻害剤。

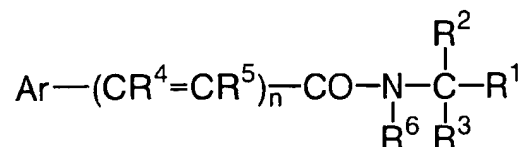
10 5. アポトーシスの亢進が関係する疾患がウイルス感染症、骨髄異形成症候群、血液疾患、自己免疫疾患、虚血性疾患、循環器疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患または動脈硬化症である請求項4記載のアポトーシス阻害剤。

6. 式：



15 [式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは請求項1で定義したとおりである]で表される化合物又はその薬学上許容される塩を投与して、アポトーシスの亢進が関係する疾患を処置する方法。

7. アポトーシスの亢進が関係する疾患の治療剤を製造するための、式：



20 [式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは請求項1で定義したとおりである]で表される化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/166, A61K31/16, A61K31/216, A61K31/222, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/4402, A61K31/4406, A61P9/00, A61P1/00, A61P7/00//C07C233/44, C07C233/65, C07C233/66, C07C233/69, C07C233/76, C07C233/83, C07C237/222, C07C237/30, C07C255/29, C07D213/81, C07D213/82, C07D231/14, C07D237/24, C07D333/38, C07D333/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K, C07C, C07D, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/21543, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.), 06 May, 1999 (06.05.99), Whole document, especially, see Claims; Abstract; page 34, lines 3 to 9; page 34, line 10 to page 35, line 24, (Cited in the specification in page 18, lines 8-9 of the application concerned) (Family: none)	1-7
PX	WO, 99/59973, A1 (Guilford Pharmaceuticals Inc.), 25 November, 1999 (25.11.99), Claims (formula VII); page 1, lines 10 to 28 (Family: none)	1, 4-7
X	WO, 98/54140, A1 (Dongwha Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 03 December, 1998 (03.12.98), Abstract, Claims, Compound No.34, & US, 5922871, A & KR, 98080516, A & KR, 98086363 & KR, 99000415, A	1, 2, 4-7
X	WO, 96/31462, A1 (Center Pharmaceuticals, Inc.), 10 October, 1996 (10.10.96), Whole document, especially see, Abstract, Claims, (Cited in the specification in page 1, line 13 of the	1, 4-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 23 June, 2000 (23.06.00)

Date of mailing of the international search report
 04 July, 2000 (04.07.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02471

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>application concerned), & JP, 11-501319, A & EP, 819113, A1 & US, 5643965, A & US, 569082, A & US, 5658953, A & US, 5914350, A & US, 5756548, A & US, 5907061, A & US, 5955506, A & US, 6066765, A & CA, 2215166, A & CN, 1182416, A & NO, 9704569, A & ZA, 9602689, A & AU, 9654404, A1</p>	
X	<p>WO, 95/28153, A1 (Center Pharmaceuticals, Inc.), 26 October, 1995 (26.10.95), whole document, especially see Abstract; Claims (Cited in the specification in page 1, line 13 of the application concerned) & US, 5472983, A & EP, 755250, A1 & CA, 2187794, A & CN, 1151695, A & IL, 113329, A1 & AU, 9522427, A1</p>	1,4-7
X	<p>WO, 99/02497, A2 (Novartis Aktiengesellschaft), 21 January, 1999 (21.01.99), Claims; page 1, the 3rd line from the bottom to page 2, line 4 (Family: none) & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), compounds in AN.130:124995, (1999), RN:219911-32-7</p>	1,4-7
A	<p>GB, 1495286, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 14 December, 1977 (14.12.77), whole document, especially see Claim 10(formula II), & JP, 50-89363, A & US, 3985889, A & US, 3962259, A & NL, 7415940, A & IL, 46202, A & DK, 7406450, A & CA, 1051886, A & AT, 7409883, A & CH, 620214, A & BE, 823279, A & FR, 2254332, A & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), compounds in AN.86:55302, (1977), RN:56658-09-4, RN:54596-21-3, RN:56658-05-0, RN:56658-13-0</p>	1-7
A	<p>FU Huanjian, et al., "Synthesis of nicotinamide and pyridyl-acryl amide derivatives and studies on their vasodilation activity." Yaoxue Xuebao, Vol.31, No.9, (1996), pp.715-720, (Chinese), & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), compounds in AN.126:301560, (1997), RN:15828-08-7, RN:189300-80-9</p>	1-7
A	<p>YAMAMOTO Setsuko, et al., " In vivo antimycobacterial activities of pyrazinamide analogs. Results of screening tests.", Kekkaku, Vol.71, No.3, (1996), pp.253-258, (Japanese), & Database CA on STN, AMERICAN, CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), compounds in AN.126:29029, (1997), RN:121885-10-7, RN:184592-88-9</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02471

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 6 relates to a method for treatment of the human body by therapy. (PCT Rule 39.1(iv))
2. ☒ Claims Nos.: 1-7
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02471

Continuation of Box No.I.2 of continuing of first sheet (1)

It is unclear how far extent of diseases fall within the category of "diseases associated with the acceleration of apoptosis" as described in claims 4, 6 and 7. As examples of these diseases, "blood diseases", "ischemic diseases", "circulatory diseases", "liver diseases", etc. are cited in claim 5 and in the description (page 2, line 17 to page 3, line 13). However, these diseases cited as examples are general terms each involving various diseases differing from each other in mechanism and pathology. Namely, the diseases are not particularly specified, which makes the diseases to be treated in accordance with inventions of claims 4 to 7 unclear.

Diseases cited in claim 5 and in the description (page 2, line 17 to page 3, line 13) as examples of the above "diseases associated with the acceleration of apoptosis" are each caused directly by various reasons other than the acceleration of apoptosis. Thus, apoptosis is merely a part of the pathology of such a disease.

The description of the present application provides the test results of "effect of inhibiting apoptosis of extraretinal granule cells induced by continuous irradiation with white light" exclusively on a part of the compounds described in claims 1 to 7 (i.e., only three compounds of Production Examples 1, 27 and 50). However these data are nothing but reconfirmation of the results (relief of the acceleration of apoptosis of extraretinal granule cells as a part the pathology) achieved by "protective effect against retinal function failure induced by continuous irradiation with white light" of the compounds described in claims 1 to 7 disclosed in the prior international application (WO, 99/21543, A1 and PCT/JP00/02470) filed by the same applicant.

In the description of the present application, it is not stated that the compounds of claims 1 to 7 have an effect of inhibiting apoptosis of any cells other than "extraretinal granule cells". Thus, it is not fully supported that all of the diseases cited as examples of the "diseases associated with the acceleration of apoptosis" as described above can be treated by inhibiting apoptosis.

With respect to "utilization" as described in claim 7, in addition, it is not stated that the mechanisms of "treating diseases associated with the acceleration of apoptosis" are based on the inhibition of apoptosis by the compounds represented by the general formula. Thus, the description fails to fully support this point too.

Accordingly, claims 4 to 7 are described unclearly and claims 1 to 7 are not fully supported in the description. Thus these claims fails to satisfy the definite requirements to such an extent as allowing the practice of significant International Search (Article 17(2)(a)(ii) and Article 6 of the PCT).

Since International Search could not be fully practiced on claims 1 to 7, these claims have been searched only partly (there are seemingly a number of documents, other than those presented herein, denying the novelty or inventive step of claims 1 to 7 of the present application).

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/02471

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/166, A61K31/16, A61K31/216, A61K31/222, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/4402, A61K31/4406, A61P9/00, A61P1/00, A61P7/00 // C07C233/44, C07C233/65, C07C233/66, C07C233/69, C07C233/76, C07C233/83, C07C237/222, C07C237/30, C07C255/29, C07D213/81, C07D213/82, (特別ページに続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K, C07C, C07D, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/21543, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.), 6.5月.1999 (06.05.99), 文献全体, 特に、クレーム, 要約, 第34 頁第3-9行, 第34頁第10行-第35頁第24行, (この出願の明細書第18頁第8-9行で引用), (ファミリーなし)	1-7
PX	WO, 99/59973, A1 (Guilford Pharmaceuticals Inc.), 25.11月.1999 (25.11.99), クレーム (式VII), 第1頁第10-28行, (ファミリーなし)	1, 4-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.06.00

国際調査報告の発送日

04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

4C

9360

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/54140, A1 (Dongwha Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 3. 12月. 1998 (03. 12. 98), 要約, クレーム, Compound No. 34, & US, 5922871, A & KR, 98080516, A & KR, 98086363 & KR, 99000415, A	1, 2, 4-7
X	WO, 96/31462, A1 (Center Pharmaceuticals, Inc.) 10. 10月. 1996 (10. 10. 96), 文献全体, 特に、要約, クレーム, (この出願の明細書第1頁第13行で引用), & JP, 11-501319, A & EP, 819113, A1 & US, 5643965, A & US, 569082, A & US, 5658953, A & US, 5914350, A & US, 5756548, A & US, 5907061, A & US, 5955506, A & US, 6066765, A & CA, 2215166, A & CN, 1182416, A & NO, 9704569, A & ZA, 9602689, A & AU, 9654404, A1	1, 4-7
X	WO, 95/28153, A1 (Center Pharmaceuticals, Inc.) 26. 10月. 1995 (26. 10. 95), 文献全体, 特に、要約, クレーム, (この出願の明細書第1頁第13行で引用), & US, 5472983, A & EP, 755250, A1 & CA, 2187794, A & CN, 1151695, A & IL, 113329, A1 & AU, 9522427, A1	1, 4-7
X	WO, 99/02497, A2 (Novartis Aktiengesellschaft), 21. 1月. 1999 (21. 01. 99), クレーム, 第1頁下第3行-第2頁第4行, (ファミリーなし) & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 130:124995, (1999), RN:219911-32-7 の 化合物を参照	1, 4-7
A	GB, 1495286, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 14. 12月. 1977 (14. 12. 77), 文献全体, 特に、クレーム10 (式II), & JP, 50-89363, A & US, 3985889, A & US, 3962259, A & NL, 7415940, A & IL, 46202, A & DK, 7406450, A & CA, 1051886, A & AT, 7409883, A & CH, 620214, A & BE, 823279, A & FR, 2254332, A & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 86:55302, (1977), RN:56658-09-4, RN:54596-21-3, RN:56658-05-0, RN:56658-13-0 の化合物を参照	1-7
A	FU Huanjian, et al., "Synthesis of nicotinamide and pyridyl- acryl amide derivatives and studies on their vasodilation activity." Yaoxue Xuebao, Vol. 31, No. 9, (1996), p. 715-720, (Chinese), & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 126:301560, (1997), RN:15828-08-7, RN:189300-80-9 の化合物を参照	1-7

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	YAMAMOTO Setstuko, et al., "In vitro antimycobacterial activities of pyrazinamide analogs. Results of screening tests.", Kekkaku, Vol. 71, No. 3, (1996), p. 253-258, (Japanese), & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 126:29029, (1997), RN:121885-10-7, RN:184592-88-9 の化合物を参照	1-7

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲6に記載のものは、「治療による人体の処置方法」に該当する（PCT規則39.1(iv)）。

2. ☒ 請求の範囲 1-7 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

（特別ページを参照）

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄 2. のつづき

請求の範囲 4, 6, 7 に記載の「アポトーシスの亢進が関係する疾患」なるものは、具体的にどのような疾患までをその範囲として包含するものであるのか不明確である。該疾患の例として請求の範囲 5 及び明細書第 2 頁第 17 行—第 3 頁第 13 行に列記されている疾患についても、例えば、「血液疾患」、「虚血性疾患」、「循環器疾患」及び「肝疾患」等のように、いずれも機序や病態が異なる種々の疾患を包含する総称としての疾患名であり、疾患が具体的に特定されて記載されていないため、請求の範囲 4—7 に記載の発明が治療の対象とする疾患が不明確である。

また、上記「アポトーシスの亢進が関係する疾患」の例として請求の範囲 5 及び明細書第 2 頁第 17 行—第 3 頁第 13 行に列記されている疾患は、いずれもその直接の原因はアポトーシスの亢進ではなく、別の様々な原因により生じるものであり、アポトーシスの亢進は、これらの疾患の病態の一部に過ぎない。

そして、この出願の明細書には、請求の範囲 1—7 に記載の化合物のうちの一部（製造例 1, 27, 50 の 3 つの化合物のみ）について、「白色連続照射による網膜外顆粒細胞アポトーシスの抑制作用」の試験結果が記載されているが、この試験結果は、同一出願人による先の国際出願（W0, 99/21543, A1 及び PCT/JP00/02470）において開示された、この出願の請求の範囲 1—7 に記載の化合物の「白色光連続照射による網膜機能障害に対する保護効果」によって得られる結果（病態の一部としての網膜外顆粒細胞のアポトーシス亢進の改善）を単に確認したに過ぎないものである。

さらに、この出願の明細書には、この出願の請求の範囲 1—7 に記載の化合物が「網膜外顆粒細胞」以外のあらゆる細胞のアポトーシスの阻害作用を有するということが示されているわけではなく、上記「アポトーシスの亢進が関係する疾患」の例として列記された全ての疾患が、アポトーシスを阻害することによって治療し得るということも十分に裏付けられていない。

加えて、請求の範囲 7 に記載の「使用」については、「アポトーシスの亢進が関係する疾患の治療」の機序が、一般式で表された化合物がアポトーシスを阻害することに基づくものともされていないため、明細書による裏付けがさらに不十分である。

したがって、請求の範囲 4—7 は、その記載が不明確であり、請求の範囲 1—7 は、明細書による十分な裏付けがされていないため、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。（PCT 第 17 条(2)(a)(ii), PCT 第 6 条）

なお、請求の範囲 1—7 については、国際調査を完全には行うことができなかったため、部分的な国際調査を行った（提示した文献以外にも、この出願の請求の範囲 1—7 の新規性又は進歩性を否定する文献が多数存在する可能性がある）。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））のつづき

C07D231/14, C07D237/24, C07D333/38, C07D333/40